

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

OPI DATE 29/05/95 APPLN. ID 81469/94  
AOJP DATE 20/07/95 PCT NUMBER PCT/FR94/01282



B35

DEM

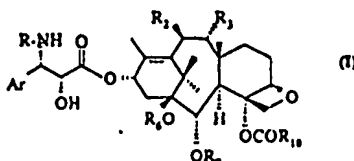
AU9481469

(PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 305/14, A61K 31/335, C07D 493/08, 493/18 // (C07D 493/08, 317:00, 305:00) (C07D 493/18, 317:00, 317:00, 305:00)</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/13270</b></p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01282</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BR, BQ, RR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ).</p>
<p>(22) Date de dépôt international: 7 novembre 1994 (07.11.94)</p>		
<p>(30) Données relatives à la priorité: 93/13232 8 novembre 1993 (08.11.93) FR</p>		
<p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p>	<p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). TERRIER, Corinne [FR/FR]; 32 bis, boulevard de Chauzy, F-93190 Livry-Gargan (FR).</p>		
<p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		

(54) Title: NOVEL TAXICINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE TAXICINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract

Novel taxicine derivatives of general formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing them wherein Ar is an aryl, alkyl, alkenyl, cycloalkyl or cycloalkenyl radical, R is a benzoyl radical or a radical of general formula R<sub>1</sub>-O-CO- wherein R<sub>1</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl radical, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are each a hydroxy radical or an oxo group or together form an optionally substituted methylenedioxy radical, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each a hydrogen atom, or R<sub>6</sub> is a hydrogen atom and R<sub>7</sub> is a R'<sup>7</sup>-CO- radical wherein R'<sup>7</sup> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or heterocyclyl radical or R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> together form an optionally substituted methylene radical, and R<sub>10</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl radical. Said novel taxicine derivatives of general formula (I) have remarkable antileukemia and antitumor properties.

(57) Abrégé

Nouveaux dérivés de taxicine de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, alcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle, R représente un radical benzoyle ou un radical de formule générale R<sub>1</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical méthylènedioxy éventuellement substitué, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'-CO- dans lequel R' représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un radical méthylène éventuellement substitué, et R<sub>10</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, aryle ou hétérocyclyle. Les nouveaux dérivés de taxicine de formule générale (I) présentent des propriétés anti-leucémiques et anti-tumorales remarquables.

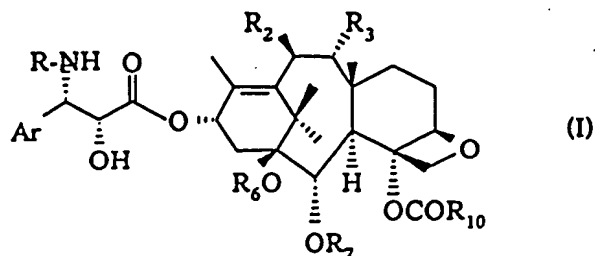
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX DERIVES DE TAXICINE. LEUR PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de taxicine de formule générale :



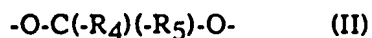
leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle, alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone,

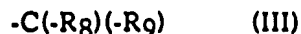
R représente un radical benzoyle, thényle ou furoyle ou un radical de formule générale  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle,

$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou un radical phényle éventuellement substitué,

$R_6$  et  $R_7$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un radical  $R'_7-CO-$  dans lequel  $R'_7$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un radical de formule



dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical phényle éventuellement substitué,

et  $R_{10}$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle éventuellement substitué.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle :

Ar représente un radical aryle,

R représente un radical benzoyle ou un radical  $R_1$ -O-CO- dans lequel  $R_1$

5 représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces
- 10 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle
- 15 dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone et alcoxy contenant 1 à
- 20 4 atomes de carbone,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé contenant 5 à 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles
- 25 contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule (II) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs

30 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxy-alcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que

35 les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4

atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone, et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

ou bien R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical

5 R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces
  - 10 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle
  - 15 dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical aryle éventuellement substitué,
  - ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé ayant de 4 à 6 chaînons, contenant
  - 20 un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et étant éventuellement substitué,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- 25 ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un radical de formule (III) dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy,
- 30 alcoylthio, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhoxy et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone,
- 35 et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, et

R<sub>10</sub> représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,  
- ou un radical aryle éventuellement substitué,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé ayant 4 à 6 chaînons, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et étant éventuellement substitué, étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence, les radicaux aryles représentés par Ar, R<sub>7</sub> et R<sub>10</sub> sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxy-carbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxy-carbonyle, carbamoyle, dialcoyl-carbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

De préférence, les radicaux hétérocycliques représentés par Ar, R<sub>7</sub> et R<sub>10</sub> sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant 1 ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants,

identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (chlore, fluor, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy-carbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle

Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3,

R représente un radical benzoyle ou un radical  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  représente un radical tert-butyle,

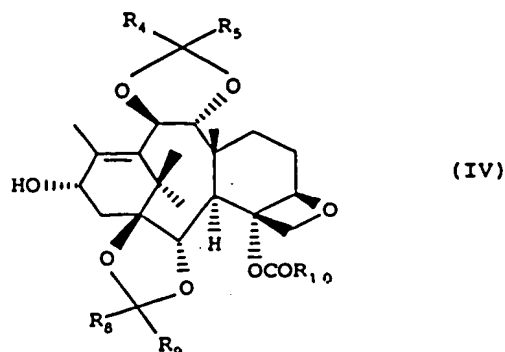
$R_2$  et  $R_3$  représentent un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule (II) dans lequel  $R_4$  et  $R_5$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy.

$R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un radical  $R'_7-CO-$  dans lequel  $R'_7$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3, ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un radical de formule (III) dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène et  $R_9$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

$R_{10}$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical thiényl-2 ou -3 ou furyl-2 ou -3.

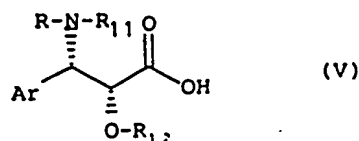


Selon l'invention, les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou forment ensemble un radical de formule (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



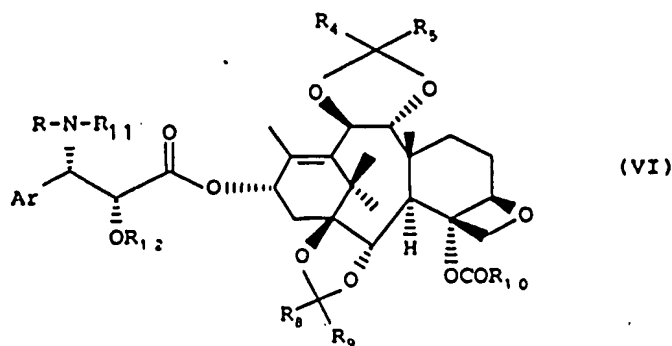
5

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :



10

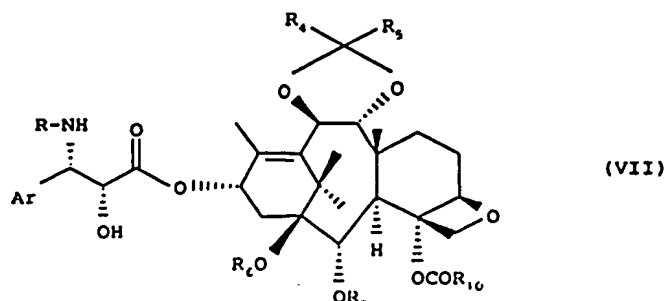
dans laquelle  $Ar$  et  $R$  sont définis comme précédemment, et ou bien  $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{12}$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un produit de formule générale :



15

dans laquelle  $Ar$ ,  $R$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements protecteurs représentés par

R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> par des atomes d'hydrogène, et éventuellement de l'hydrolyse des fonctions acétals -O-C(-R<sub>4</sub>)(-R<sub>5</sub>)-O- pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy, ou éventuellement de l'oxydation, lorsque R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, en un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>10</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> est identique à R<sub>9</sub>, puis éventuellement de l'hydrolyse du produit de formule générale (VII) pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> est identique à R<sub>9</sub>.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (V) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 110°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (V) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 110°C.

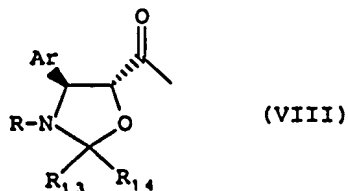
L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (V) sous forme d'halogénure ou sous forme d'un anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters,

cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 110°C.

Le remplacement des groupements protecteurs R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> par des atomes d'hydrogène, peut être effectué selon leur nature, de la manière suivante :

- 5 1) lorsque R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>12</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi, de préférence, parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, (β-triméthylsilyléthoxy)méthyle ou tétrahydropyrannyle, son remplacement par un atome d'hydrogène peut être effectué en traitant le produit de formule générale (VI)
- 10 par un acide minéral (acide chlorhydrique, sulfurique, fluorhydrique) ou organique (acide formique, acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique, p.toluène-sulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une
- 15 température comprise entre -10 et 60°C.

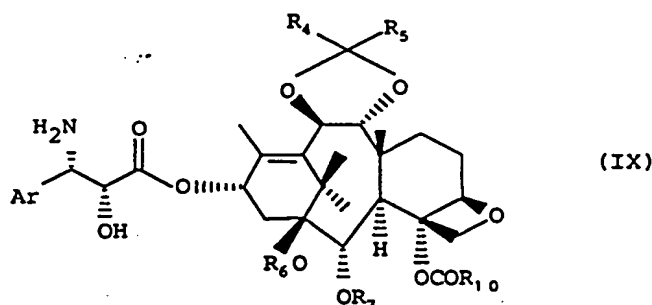
2) lorsque R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



- dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub>, identiques ou
- 20 différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical aryle, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy
  - 25 contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sub>13</sub> représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7

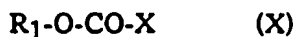
chainons, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R, R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub>, de la manière suivante :

- a) lorsque R représente un radical t.butoxycarbonyl, R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aryle (phényle), ou bien
- 5 R<sub>13</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement d'un produit de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



10

dans laquelle Ar, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>10</sub> sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle, thénoyle ou furoyle ou d'un produit de formule générale :



- 15 dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R<sub>1</sub> ou -O-CO-O-R<sub>1</sub> pour fournir un produit de formule générale (VII).

De préférence, le produit de formule générale (VI) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C.

- 20 De préférence, l'acylation du produit de formule générale (IX) au moyen d'un produit de formule générale (X) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une
- 25 température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

b) lorsque R représente un radical benzoyle ou un radical  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre  $-10$  et  $60^{\circ}C$ , de préférence entre  $15$  et  $30^{\circ}C$ . L'acide peut être utilisé en quantité catalytique ou stoechiométrique.

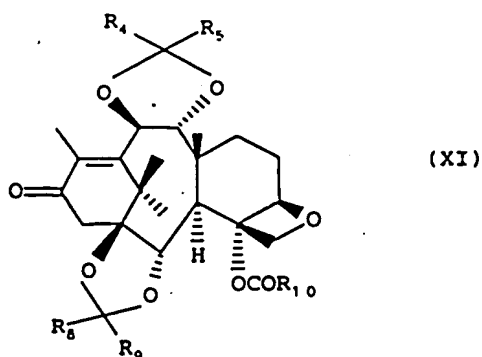
Généralement, l'hydrolyse de la fonction acétal  $-O-C(-R_4)(-R_5)-O-$  s'effectue en milieu acide en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne), les esters (acétate d'éthyle), les cétones (acétone), les nitriles (acétonitrile), les hydrocarbures aliphatiques (hexane), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichlorométhane) et les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène) à une température comprise entre  $0^{\circ}C$  et la température de reflux du mélange réactionnel. Généralement, on utilise un acide minéral (acide chlorhydrique) qui peut être dilué ou concentré. Selon les conditions de mise en oeuvre, l'hydrolyse de l'acétal  $-O-C(-R_4)(-R_5)-O-$  s'effectue simultanément avec le remplacement des groupements protecteurs  $R_{12}$  et/ou  $R_{11}$  et  $R_{12}$ .

Généralement, l'oxydation en un produit de formule générale (VII) est effectuée au moyen d'un agent oxydant tel que la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 en milieu hydro-organique tel qu'un mélange eau-dichlorométhane à une température comprise entre  $0$  et  $50^{\circ}C$ .

Généralement, l'hydrolyse subséquente de la fonction acétal  $-O-C(-R_4)(-R_5)-O-$  du produit de formule générale (VII) peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (IV) peuvent être obtenus par réduction d'un produit de formule générale :

11

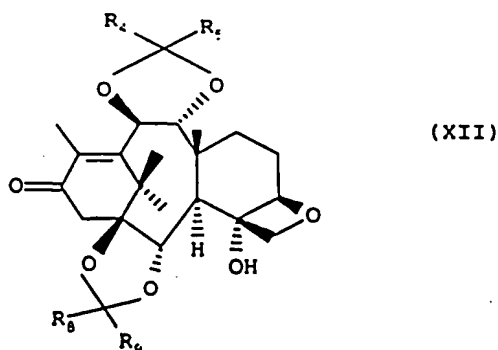


dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  sont définis comme précédemment.

Généralement, la réduction est effectuée au moyen d'un hydrure tel que l'hydrure de diisobutylaluminium en opérant dans un solvant organique anhydre à une température comprise entre  $-10$  et  $30^\circ\text{C}$  dans des conditions qui ne touchent pas au

reste de la molécule.

Les produits de formule générale (XI) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



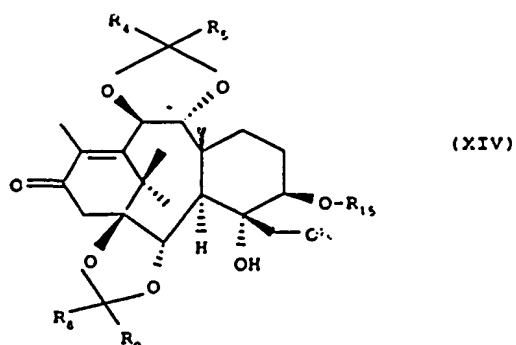
au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle  $R_{10}$  est défini comme précédemment, ou d'un dérivé de cet acide tel qu'un halogénure, un anhydride ou un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, dans les conditions décrites précédemment pour l'estérification d'un produit de formule générale (IV) au moyen d'un acide de formule générale (V).

Les produits de formule générale (XII) peuvent être obtenus par cyclisation d'un produit de formule générale :

12

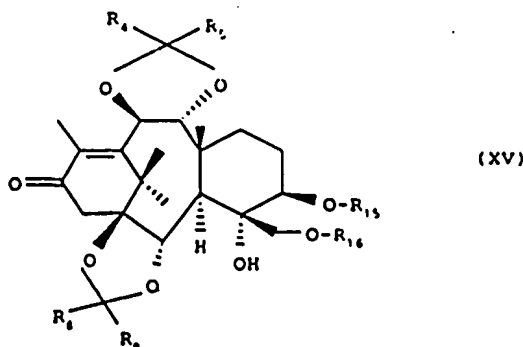


(XIV)

dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>15</sub> représente un reste d'ester sulfonique tel qu'un reste méthanesulfonyle ou p.toluènesulfonyle.

Généralement, la cyclisation s'effectue en traitant un produit de formule générale (XIV) par un excès d'un sel d'ammonium quaternaire comme l'acétate de tétra-n-butylammonium en opérant dans un solvant organique tel qu'une cétone comme la butanone à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les produits de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par hydrolyse sélective d'un produit de formule générale :

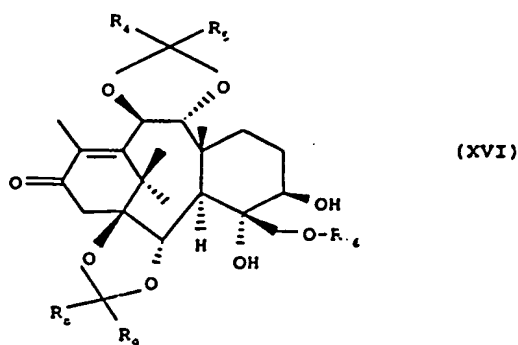


(XV)

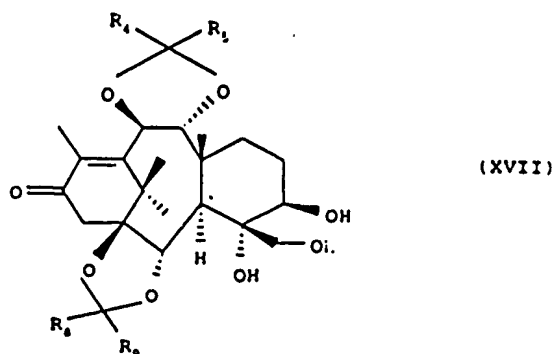
dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> et R<sub>15</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>16</sub> représente de préférence un radical trialkylsilyle tel qu'un radical tert-butyldiméthylsilyle.

Généralement, l'hydrolyse s'effectue au moyen d'une base organique ou d'un fluorure tel que le fluorure de tétra-n-butylammonium hydraté en opérant dans un solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

Les produits de formule générale (XV) peuvent être obtenus par action d'un halogénure d'acide sulfonique tel que le chlorure de l'acide méthanesulfonique ou p.toluènesulfonique sur un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{16}$  sont définis comme précédemment en opérant dans un solvant organique anhydre tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane en présence d'une base organique telle qu'une amine aliphatique tertiaire, comme la triéthylamine, ou la pyridine ou la (diméthylamino)-4 pyridine à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température de reflux du mélange réactionnel.
- 10 Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus par action d'un halogénure de trialkoxysilyle tel que le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle sur un produit de formule générale :



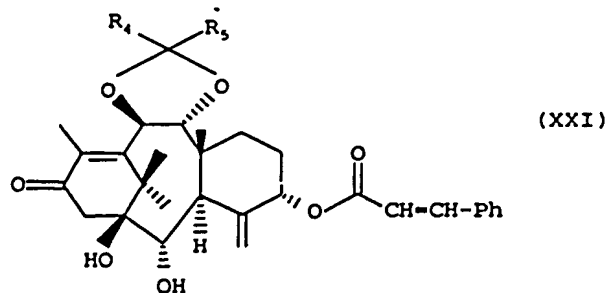
dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$  et  $R_9$  sont définis comme précédemment.

- 15 Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique tel qu'un amide comme le diméthylformamide en présence d'un agent de condensation tel que l'imidazole en opérant à une température comprise entre 0 et  $50^\circ\text{C}$ .

Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu par oxydation d'un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont définis comme précédemment, éventuellement sous forme d'acétal, sur un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Ph sont définis comme précédemment.

- 5 Généralement, la réaction s'effectue en présence d'un acide tel que l'acide p.toluènesulfonique en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique comme le benzène ou le toluène à une température comprise entre 0 et 50°C.

- 10 Les produits de formule générale (XXI) peuvent être obtenus par saponification puis acétalisation du triacétoxy-2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  cinnamoyl-5 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11.

- 15 Généralement, la saponification s'effectue au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de potassium en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools aliphatiques contenant 1 à 4 atomes de carbone tels que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 50°C.

Généralement, l'acétalisation s'effectue par réaction d'une cétone de formule générale :

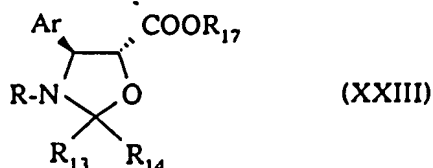
- 20 
$$R_4-CO-R_5 \quad (XXII)$$

dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment sur le cinnamoyl-5 $\alpha$  tétrahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11.

- 25 Généralement, la réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour effectuer la condensation d'un produit de formule générale (XX) sur un produit de formule générale (XXI).

Le triacétoxy-2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  cinnamoyl-5 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être obtenu selon le procédé décrit dans la demande internationale WO 93 02064.

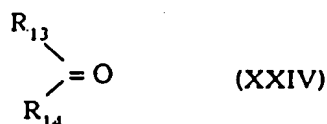
L'acide de formule générale (V) dans laquelle  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble un hétérocycle peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



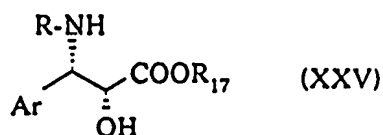
5 dans laquelle Ar, R,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  sont définis comme précédemment et  $R_{17}$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale (hydroxyde, carbonate ou bicarbonate de métal alcalin) en milieu hydro-alcoolique (méthanol-eau) à une température comprise entre 10 et 40°C.

10 L'ester de formule générale (XXIII) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale :

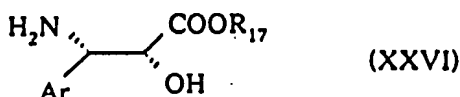


dans laquelle  $R_{13}$  et  $R_{14}$  sont définis comme précédemment sous forme d'un dialkyl-acétal ou d'un alkyléther d'énol, sur un ester de formule générale :



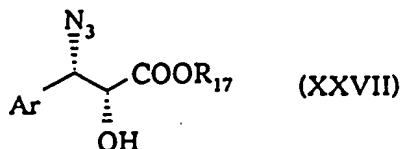
15 dans laquelle Ar, R et  $R_{17}$  sont définis comme précédemment en opérant dans un solvant organique inerte (hydrocarbure aromatique) en présence d'un acide fort minéral (acide sulfurique) ou organique (acide p.toluènesulfonique éventuellement sous forme de sel de pyridinium) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

20 L'ester de formule générale (XXV) peut être obtenu par action du chlorure de benzoyle ou d'un produit de formule générale (X) sur un ester de formule générale :



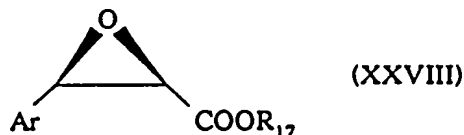
dans laquelle Ar et R<sub>17</sub> sont définis comme précédemment, en opérant dans un solvant organique (ester, hydrocarbure aliphatique halogéné) en présence d'une base minérale ou organique à une température comprise entre 0 et 50°C.

- 5 Le produit de formule générale (XXVI) peut être obtenu par réduction d'un azoture de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>17</sub> sont définis comme précédemment, au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur noir en opérant dans un solvant organique (ester).

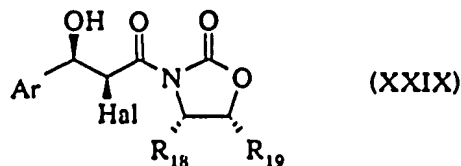
- 10 Le produit de formule générale (XXVII) peut être obtenu par action d'un azoture tel que l'azoture de triméthylsilyle en présence d'un halogénure de zinc ou azoture de métal alcalin (sodium, potassium, lithium) en milieu hydro-organique (eau-tétrahydrofuranne) à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel sur un époxyde de formule générale :



15

dans laquelle Ar et R<sub>17</sub> sont définis comme précédemment, éventuellement préparé in situ.

L'époxyde de formule générale (XXVIII) peut être obtenu, éventuellement in situ, par déhydrohalogénéation d'un produit de formule générale :



20

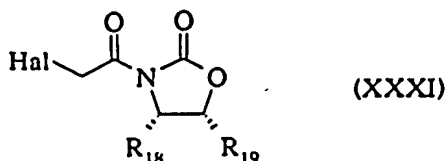
- 25 dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome, et R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle, l'un au moins étant un radical alcoyle ou un radical phényle, au moyen d'un alcoolate alcalin, éventuellement préparé in situ, dans un

solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -80°C et 25°C.

Le produit de formule générale (XXIX) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle Ar est défini comme précédemment sur un halogénure de formule générale :

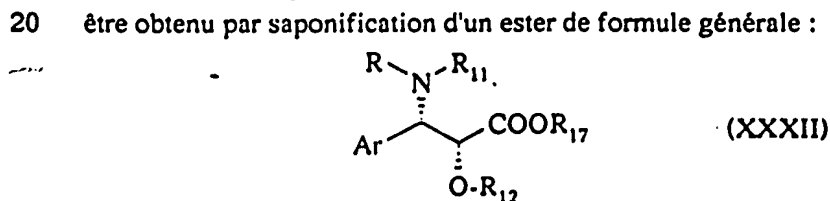


10 dans laquelle Hal, R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> sont définis comme précédemment, préalablement anionisé.

Généralement, on opère dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers (éther éthylique) et les hydrocarbures aliphatiques halogénés (chlorure de méthylène) à une température comprise entre -80 et 25°C, en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine) et d'un agent d'énolisation (triflate de di-n.butylbore).

15 Le produit de formule générale (XXXI) peut être obtenu par action d'un halogénure d'un acide halogénoacétique, de préférence le bromure de l'acide bromoacétique, sur l'oxazolidinone correspondante.

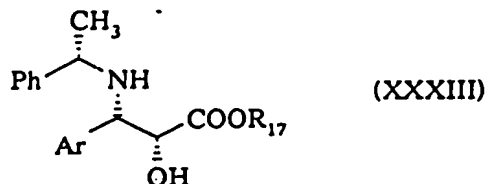
L'acide de formule générale (V) dans laquelle R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>12</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



dans laquelle Ar, R, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> et R<sub>17</sub> sont définis comme ci-dessus, dans les conditions décrites précédemment pour la saponification d'un produit de formule générale (XXIII).

25 Le produit de formule générale (XXXII) peut être obtenu selon les méthodes habituelles de préparation des éthers, et plus particulièrement selon les procédés décrits par J-N. DENIS et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986).

Le produit de formule générale (XXVI) peut aussi être obtenu par hydrogénolyse d'un produit de formule générale :



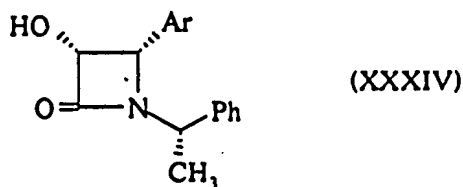
5 dans laquelle Ar et R<sub>17</sub> sont définis comme précédemment et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué.

Généralement, l'hydrogénolyse est effectuée au moyen d'hydrogène en présence de catalyseur. Plus particulièrement, on utilise comme catalyseur un palladium sur charbon contenant 1 à 10 % en poids de palladium ou le dihydroxyde de palladium à 20 % en poids de palladium.

10 L'hydrogénolyse est effectuée dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants organiques. Il est avantageux d'opérer dans l'acide acétique éventuellement associé à un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel qu'un mélange acide acétique-méthanol à une température comprise entre 20 et 80°C.

15 L'hydrogène nécessaire à l'hydrogénolyse peut aussi être fourni par un composé qui libère de l'hydrogène par réaction chimique ou par décomposition thermique (formiate d'ammonium). Il est avantageux d'opérer sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 50 bars.

Le produit de formule générale (XXXIII) peut être obtenu par hydrolyse ou alcoololyse d'un produit de formule générale :

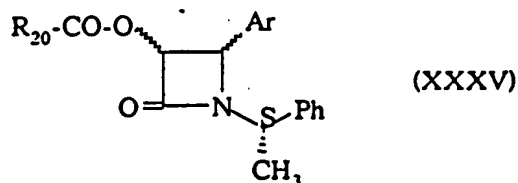


20 dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment.

Il est particulièrement avantageux d'effectuer une alcoololyse au moyen d'un alcool de formule R<sub>17</sub>-OH dans laquelle R<sub>17</sub> est défini comme précédemment en opérant en milieu acide.

25 De préférence, on effectue l'alcoololyse au moyen de méthanol en présence d'un acide minéral fort tel que l'acide chlorhydrique à une température voisine de la température de reflux du mélange réactionnel.

Le produit de formule générale (XXXIV) peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :

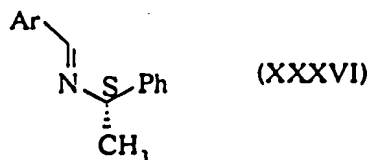


5 dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment et R<sub>20</sub> représente un radical alcoyle, phényl alcoyle ou phényle, suivie de la séparation du diastéréoisomère 3R,4S de formule générale (XXXII) des autres diastéréoisomères.

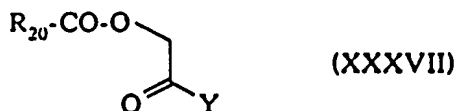
Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale ou organique telle que l'ammoniaque, la lithine, la soude ou la potasse dans un solvant convenable tel qu'un mélange méthanol-eau ou tétrahydrofurane-eau à une température comprise entre -10°C et 20°C.

La séparation du diastéréoisomère 3R,4S peut être effectuée par cristallisation sélective dans un solvant organique convenable tel que l'acétate d'éthyle.

Le produit de formule générale (XXXV) peut être obtenu par cycloaddition d'une imine de formule générale :



15  $\text{CH}_3$   
dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment, sur un halogénure d'acide  
de formule générale :

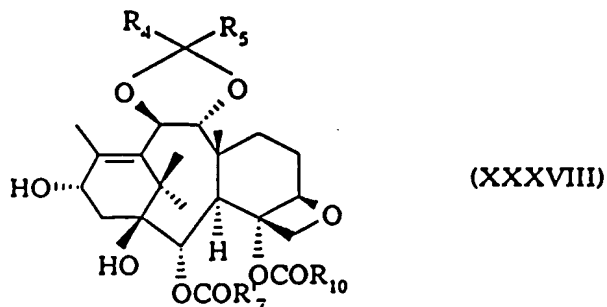


20 dans laquelle R<sub>20</sub> est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène tel qu'un atome de brome ou de chlore.

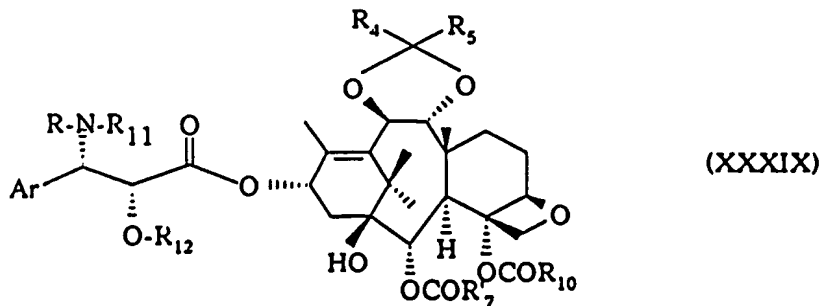
Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C en présence d'une base choisie parmi les amines tertiaires aliphatiques (triéthylamine) ou la pyridine dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés (chlorure de méthylène, chloroforme) et les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes).

Le produit de formule générale (XXXVII) peut être obtenu dans les conditions analogues à celles décrites par M. Furukawa et coll., Chem. Pharm. Bull., 25 (1), 181-184 (1977).

- 5 Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Ar, R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>10</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> est défini comme précédemment peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R'<sub>7</sub> sont définis comme ci-dessus au moyen d'un acide de formule générale (V) pour obtenir un produit de formule générale :



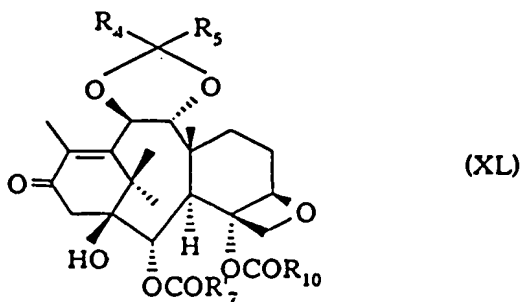
- 15 dans laquelle Ar, R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements protecteurs R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> par des atomes d'hydrogène et éventuellement hydrolyse de la fonction acétal -O-C(-R<sub>4</sub>)(-R<sub>5</sub>)-O- pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy.

Généralement, l'estérification du produit de formule (XXXVIII) par l'acide de formule générale (V) s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour estérifier un produit de formule générale (IV) par un acide de formule générale (V).

- 20 Généralement, le remplacement des groupements protecteurs R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> du produit de formule générale (XXXIX) et l'hydrolyse éventuelle de la

fonction acétal  $-O-C(-R_4)(-R_5)-O-$  s'effectuent dans les conditions décrites précédemment pour le produit de formule générale (VI).

Un produit de formule générale (XXXVIII) peut être obtenu par réduction d'un produit de formule générale :



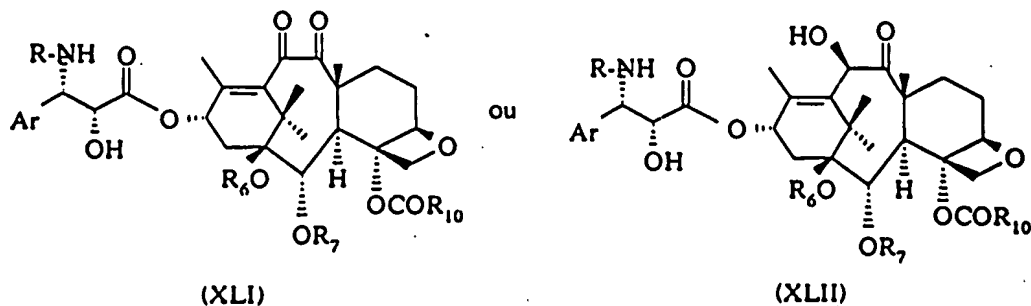
5

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  et  $R_{10}$  sont définis comme précédemment dans les conditions décrites précédemment pour la réduction d'un produit de formule générale (XI).

Un produit de formule générale (XL) peut être obtenu par oxydation d'un produit de formule générale (XI) dans laquelle  $R_8$  représente un atome d'hydrogène et  $R_9$  représente un radical alcoyle ou phénylcoyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué.

Généralement, l'oxydation est effectuée au moyen d'un agent oxydant tel que la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 en milieu hydro-organique tel qu'un mélange eau-dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 50°C.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  représentent un radical hydroxy ou un groupe oxo, c'est-à-dire les produits de formule générale :



dans laquelle Ar, R,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_{10}$  sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus par oxydation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy.

20



Généralement, l'oxydation est effectuée au moyen de chlorochromate de pyridinium, de dichromate de pyridinium, de bichromate de potassium, de bichromate d'ammonium ou d'oxyde de manganèse à une température comprise entre 0 et 50°C.

- 5 Selon la nature de l'oxydant utilisé, l'oxydation est mise en oeuvre en milieu organique anhydre ou en milieu hydroorganique.

Il peut être avantageux, préalablement à l'oxydation, de protéger sélectivement la fonction hydroxy de la chaîne latérale au moyen d'un groupement protecteur choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, 10 benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, ou tétrahydropyrannyle, qui est remplacé par un atome d'hydrogène après la fin de l'oxydation, généralement par un traitement en milieu acide.

- 15 Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des propriétés biologiques remarquables

- 20 In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) se sont montrés au moins aussi actifs que le Taxol® et le Taxotère®.

- 25 Les nouveaux produits manifestent une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug résistance). La multi-drug résistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanisme d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par 30 des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) et qui exprime mdr 1.

- 35 Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions



pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le chorio-carcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle

que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse  
5 dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions  
10 selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ  
15 de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplasiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent,  
20 de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le  
-25 chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomusine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits  
30 naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vindésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine  
35 tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de

méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

A une solution de 6 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 (méthoxy-4 benzoyl) oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 5 0,9 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1  $\mu$ l d'acide chlorhydrique concentré (37 %). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. On dilue la solution avec 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et 10 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une huile jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque en éluant deux fois avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous 15 pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; 20 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :  
 1,55-2,40 (mt, 4H: -CH<sub>2</sub>- 7, -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,25 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,87 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,90 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,18 et 4,31 (2d, J = 9, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,39 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,62 (s large, 1H: -H 2') ; 4,69 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,95 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H: -H 3') ; 5,66 (d, J = 10, 1H: 25 -CO-NH-) ; 5,75 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 6,11 (t large, J = 9, 1H: -H 13) ; 6,95 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,25-7,45 [mt, 5H: -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 8,05 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 30 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 10 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 dans 2 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre en présence de tamis moléculaire 4Å maintenue sous atmosphère

- d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 33 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(2R,4S,5R), 17 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et 5 mg de 4-diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure 30 minutes à une
- 5 température voisine de 110°C. Après refroidissement, on dilue la solution avec 15 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther d'éthyle-dichlorométhane (3-1 en volumes). La phase organique est lavée une fois avec 15 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis avec deux fois 15 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
- 10 40°C. On obtient une poudre blanche que l'on purifie par chromatographie sur plaque en éluant deux fois avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 6 mg de
- 15 tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β O-isopropylidène-9α,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une pâte marron dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;
- 20 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
- 1,55-1,70 ; 1,80 - 2,00 et 2,05 à 2,35 (4mt, respectivement 1H - 1H et 2H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 2,04 et 2,21 (2mt, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,78 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,82 et 3,90 (2s, 3H chacun: 2-O-CH<sub>3</sub>) ; 4,09 et 4,23 (2d, J = 9, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,40 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,58 (d, J = 5,5, 1H: -H 2') ; 4,63 (d, J =
- 25 10, 1H: -H 10) ; 4,89 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,43 (d large, J = 5,5, 1H: -H 3') ; 5,69 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 6,15 (t large, J = ? 1H: -H 13) ; 6,35 (s large, 1H: -H 5') ; 6,90 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub> pour le -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 5') ; 6,95 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -(O)-CH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,45 [mt, 7H: -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3'(-H 2 à -H 6) et -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub> pour le -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 5'] ; 7,98 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).
- 30

L'acétoxy-4α (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,13α O-isopropylidène-9α,10β taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 23 mg d'acétoxy-4α (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β O-isopropylidène-9α,10β oxo-13 taxène-11 dans 2 cm<sup>3</sup> de

toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température de 0°C, 38 µl d'hydruure de diisobutylaluminium.

Le milieu réactionnel est agité 3 heures 30 minutes à une température voisine de 0°C puis on ajoute 38 µl d'hydruure de diisobutylaluminium.

- 5 Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 76 µl d'hydruure de diisobutylaluminium à une température voisine de 0°C.

- Après 6 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 76 µl d'hydruure de diisobutylaluminium, puis une seconde fois 76 µl d'hydruure de diisobutylaluminium après 18 heures d'agitation.

- Le milieu est ensuite agité pendant 4 jours à une température voisine de 20°C puis on ajoute 3,5 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après 15 minutes d'agitation, on filtre l'insoluble et on évapore les solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 19 mg d'une huile jaune que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché ainsi que le produit de départ n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 9 mg d'acétoxy-4α (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,13α O-isopropylidène-9α,10β taxène-11 sous forme d'une pâte orange et 10 mg de produit de départ n'ayant pas réagi.

- L'acétoxy-4α (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,13α O-isopropylidène-9α,10β taxène-11 présente les caractéristiques suivantes :
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplages J en Hz) : 1,18 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,45 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,53 et 1,60 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,55 à 1,70 - 1,89 et de 2,10 à 2,35 (4mt, respectivement 1H - 1H et 2H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,70 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,99 (s large, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,03 (d, J = 7 Hz, 1H: -OH en 13) ; 2,12 et 2,31 (2mt, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,27 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,97 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,89 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,16 et 4,33 (2d, J = 8, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,39 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,73 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,85 (mt, 1H: -H 13) ; 4,98 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,72 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 6,96 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 8,07 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).



L'acétoxy-4 $\alpha$  (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

5 A une solution de 47 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ , 10 $\beta$  O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane maintenue sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,10 g de dichloro-2,3-dicyano-5,6-benzoquinone-1,4 et 54  $\mu$ l d'eau distillée.

10 Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis dilué avec un mélange dichlorométhane-éther éthylique. La phase organique est lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,113 g d'une huile orange que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le  
15 produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,32 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,50 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; de 1,50 à 1,70 - 1,89 et de 2,05 à 2,35 (3mt, respectivement 1H -1H et 2H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,58 [s, 6H: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,73 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,90 (s, 1H: -OH en 1) ; 1,98 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ;  
25 2,18 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,65 et 2,89 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,98 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,90 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,13 et 4,32 (2d, J = 9, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,48 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,82 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,95 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,83 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 6,98 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 8,05 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

30 L'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 48 mg d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ , 10 $\beta$  O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 dans 7 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on

ajoute à une température voisine de 20°C, 117 µl d'anhydride acétique et 109 mg de 4-diméthylaminopyridine.

Le milieu réactionnel est agité pendant une journée à une température voisine de 50°C puis on ajoute de nouveau 60 µl d'anhydride acétique et 50 mg de 4-diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est agité pendant une journée supplémentaire à une température voisine de 50°C puis laissé refroidir à une température voisine de 20°C. On dilue avec du dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 77 mg d'une huile jaune que l'on purifie sur plaque préparative en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 47 mg d'acétoxy-4α époxi-5β,20 O-isopropylidène-9α,10β O-méthoxy-4 benzylidène-1β, 2α oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,33 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,48 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,54 et 1,66 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,50 à 1,70 - de 1,85 à 2,05 et de 2,05 à 2,35 (3mt, respectivement 1H - 1H et 2H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,68 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,95 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,03 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,55 et 2,64 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,63 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,84 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,32 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,35 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,58 (ab limite, J = 9, 2H: -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,75 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,97 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,84 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,93 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,38 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

L'époxi-5β,20 hydroxy-4α O-isopropylidène-9α,10β O-méthoxy-4 benzylidène-1β,2α oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 119 mg de O-méthoxy-4 benzylidène-1β,2α dihydroxy-4α,20 méthylsulfonyloxy-5α O-isopropylidène-9α,10β oxo-13 taxène-11 dans 3,7 cm<sup>3</sup> de butanone maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 85°C, 564 mg d'acétate de tétra-n-butylammonium.

Le milieu réactionnel devient orange et est agité pendant une nuit à une température voisine de 85°C puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 178 mg d'une huile orange que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 67 mg d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

1,15-1,30 et 1,90-2,20 (2mt, respectivement 1H et 3H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,39 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,48 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,54 et 1,63 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,70 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,92 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 2,06 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,72 (s, 1H: -OH 4) ; 2,73 et 3,17 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,83 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,33 et 4,66 (2d, J = 8,5, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,33 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,38 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,72 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,80 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,82 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,93 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,33 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,27 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyl-diméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 136 mg de fluorure tétra-n-butylammonium trihydraté.

Le milieu réactionnel passe de jaune à orange et est agité une heure à une température voisine de 20°C puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur du

- sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,264 g d'une huile orange que l'on purifie par flash chromatographie sur 200 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,209 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,19 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,42 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,47 et 1,52 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,55 à 1,75 - 1,91 et 2,05 (3mt, respectivement 2H - 1H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,67 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,12 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,32 (dd, J = 10,5 et 3,5, 1H: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 2,67 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 2,85 et 3,35 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,98 (s, 3H: -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,62 (s, 1H: -OH 4) ; 3,66 et 4,04 (2dd, respectivement J = 11 et 10,5 puis J = 11 et 3,5, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 3,85 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,23 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,34 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,85 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,95 (s large, 1H: -H 5) ; 5,81 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,93 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,37 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).
- 15
- 20

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A une solution de 0,374 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 dans un mélange de 36,6 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre et de 7,3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre en présence de tamis moléculaire 4Å maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 0°C, 258  $\mu$ l de chlorure de mésyle. Le mélange réactionnel est laissé remonter à une température voisine de 20°C et on ajoute 14 mg de diméthylamino-4 pyridine.
- 30

- Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures à une température voisine de 50°C puis dilué avec un mélange dichlorométhane-éther d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide puis une fois avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et
- 35

- concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,41 g d'une huile orange que l'on purifie par flash chromatographie sur 200 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,33 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : -0,18 et -0,04 [2s, 3H chacun: - Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 0,78 [s, 9H: -Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 1,12 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,38 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,46 et 1,51 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,60 à 1,75 - 1,88 et 2,04 (3mt, respectivement 2H - 1H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,66
  - 15 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,11 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,63 (d, J = 4,5, 1H: -H 3) ; 2,71 et 3,75 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,98 (s, 3H: -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,51 (s, 1H: -OH 4) ; 3,58 et 4,15 (2d, J = 11, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O-Si-) ; 3,83 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,24 (d, J = 4,5, 1H: -H 2) ; 4,26 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,81 (s large, 1H: -H 5) ; 4,84 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,75 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,89 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,38 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).
  - 20

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A une solution de 0,26 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 dans 14 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,171 g d'imidazole puis 0,393 g de chlorure de tert-butyldiméthylsilane.

- 30 Le mélange réactionnel est agité pendant 7 heures à une température voisine de 20°C puis dilué avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée 3 fois avec de l'eau distillé, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,43 g d'une huile orange que l'on purifie par flash chromatographie sur 150 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans
- 35 une colonne de 3 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate

d'éthyle (70-30 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,32 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ , 5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous la forme d'une huile jaune dont les

5 caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : -0,21 et -0,07 [2s, 3H chacun: -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 0,75 [s, 9H: -Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 1,07 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,36 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,46 et 1,50 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,51 - de  
10 1,55 à 1,75 et 1,88 (3mt, respectivement 1H - 2H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,65 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,06 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,65 et 3,84 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,66 (d, J = 5, 1H: -H 3) ; 2,75 (s large, 1H: -OH 5) ; 3,45 et 4,18 (2d, J = 10, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O-Si-) ; 3,59 (s large, 1H: -H 5) ; 3,72 (s, 1H: -OH 4) ;  
15 3,82 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,23 (d, J = 5, 1H: -H 2) ; 4,26 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,85 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,74 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,88 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,39 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,626 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$   
20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans un mélange de 8,9 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 4,4 cm<sup>3</sup> d'eau distillée maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 2,29 g de méthyl-4-oxyde-4 morpholine monohydratée puis 1 cm<sup>3</sup> de tétraoxyde d'osmium à 2,5 % poids à poids dans le tert-butanol.

25 Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute alors 0,368 g de Florisil, 4,6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 70  $\mu$ l d'une solution aqueuse à 50 % de bisulfite de sodium. Le milieu est agité pendant 10 minutes à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est neutralisé avec une solution aqueuse 0,1N d'acide  
30 chlorhydrique et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide puis une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,68 g de brut

réactionnel que l'on purifie par flash chromatographie sur 200 g de silice (0,04-0,063 mm) contenue dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché d'une part, et celle ne contenant que le produit de départ d'autre part sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,273 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous la forme d'une poudre blanche et 0,188 g de O-(méthoxy-4) benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 n'ayant pas réagi.

- 10 L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 présente les caractéristiques suivantes :
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,16 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,40 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,47 et 1,51 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,45 à 1,75 et 1,86 (2mt, respectivement 3H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,66 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,07 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,40 (dd, J = 9 et 3,5, 1H: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 2,45 (s large, 1H: -OH 5) ; 2,75 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 2,80 et 3,42 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,54 et 4,06 (2dd, respectivement J = 11 et 9 puis J = 11 et 3,5, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 3,67(s, 1H: -OH 4) ; 3,77 (s large, 1H: -H 5) ; 3,84 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,23 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,34 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,85 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,82 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,93 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,37 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

25 L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

30 A une solution de 3,04 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 220 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 40 cm<sup>3</sup> d'une solution à 30 % d'hydroxyde de sodium.

Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures au reflux du solvant. On laisse refroidir à une température voisine de 20°C. On ajoute alors de l'eau distillée jusqu'à solubilisation de l'insoluble formé et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 4 fois avec une solution aqueuse

saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 2,52 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par flash chromatographie sur 300 g de silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché et le produit de départ n'ayant pas réagi sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 2,04 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche ainsi que 0,286 g de O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 n'ayant pas réagi.

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,11 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,36 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,49 et 1,53 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,60 à 1,85 (mt, 4H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,69 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,10 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,73 (s, 2H: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,35 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,82 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,20 (s large, 1H: -H 5) ; 4,30 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,36 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,95 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,10 et 5,54 (2s larges, 1H chacun: =CH<sub>2</sub>) ; 5,75 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,90 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,37 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>).

L'O-méthoxy-4 benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 7,56 g de cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 600 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation en présence de tamis moléculaire 4Å, on ajoute à une température voisine de 20°C, 4,8 cm<sup>3</sup> de (méthoxy-4) benzaldéhyde diméthylacétal puis 0,537 g d'acide paratoluène-sulphonique monohydraté.

Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le brut réactionnel est dissous dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée une fois avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium puis une fois avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous



pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 12,46 g d'une meringue jaune que l'on purifie par flash chromatographie sur 900 g de silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 9 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 5,63 g de O-méthoxy-4 benzyldène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,40 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,49 et 1,56 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,58 - de 1,75 à 1,90 et 2,02 (3mt, respectivement 1H -2H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,70 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,17 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,81 (ab limite, J = 20, 2H: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,22 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 3,81 (s, 3H: -O-CH<sub>3</sub>) ; 4,34 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,39 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,94 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,27 et 5,63 (2s larges, 1H chacun: =CH<sub>2</sub>) ; 5,36 (s large, 1H: -H 5) ; 5,76 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,36 et 7,64 (2d, J = 16, 1H chacun: -CH=CH-) ; 6,90 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -O-CH<sub>3</sub>) ; 7,37 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en méta du -O-CH<sub>3</sub>) ; de 7,35 à 7,50 (mt, 3H: -H aromatiques en méta et en para de la double liaison) ; 7,74 (d, J = 7,5, 2H: -H aromatiques en ortho de la double liaison).

Le cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A une solution de 3,21 g de cinnamoyl-5 $\alpha$  tétrahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 brut dans 157 cm<sup>3</sup> d'acétone anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,253 g d'acide para-toluènesulphonique monohydraté.

- 30 Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le produit brut obtenu est dissous dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée une fois avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium puis une fois avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,50 g d'une meringue blanche que l'on purifie par flash chromatographie sur 300 g de silice 35 (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 6 cm de diamètre en éluant dans un

mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 2,66 g de cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de resonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,20 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,38 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,44 et 1,52 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,57 - de 1,70 à 1,85 et 2,00 (3mt, respectivement 1H -2H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,64 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,12 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,58 (d, J = 7, 1H: -OH 2) ; 2,70 (ab limite, J = 20, 2H: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,22 (d, J = 7, 1H: -H 3) ; 3,68 (s large, 1H: -OH 1) ; 4,07 (t, J = 7, 1H: -H 2) ; 4,29 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,93 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,33 (s large, 1H: -H 5) ; 5,40 et 5,47 (2s larges, 1H chacun: =CH<sub>2</sub>) ; 6,36 et 7,64 (2d, J = 16, 1H chacun: -CH=CH-) ; de 7,35 à 7,50 (mt, 3H: -H aromatiques en méta et en para de la double liaison) ; 7,75 (d, J = 7,5, 2H: -H aromatiques en ortho de la double liaison).

Le cinnamoyl-5 $\alpha$  tétrahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,94 g de carbonate de potassium dans 590 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 4,03 g de triacétoxy-2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  cinnamoyl-5 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 puis 54 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre.

Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une température voisine de 20°C, puis 18 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique sont ajoutés. Les solvants sont évaporés sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée une fois avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 3,71 g de cinnamoyl-5 $\alpha$  tétrahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 brut.

## EXEMPLE 2

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 18 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  hydroxy-13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$

taxène-11 et de 65 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(2R,4S,5R), on obtient 29 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous

5 forme d'une pâte orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; à une température de 323°K; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,55 à 1,75 - de 1,90 à 2,05 et 2,05 à 2,30 (3mt, respectivement 1H - 1H et 2H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,75 et 2,02 (2mt, 1H chacun, -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H: -H 3) ; 3,82 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>) ; 4,17 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,25 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,48 (d, J = 4, 1H: -H 2') ; 4,54 (s large, 2H, -CH<sub>2</sub>-C 20) ; 4,58 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,95 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,48 (d large, J = 4, 1H: -H 3') ; 5,81 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,07 (t large, J = 9, 1H: -H 13) ; 6,90 (d, J = 8,5, 2H: -H aromatiques en ortho du -OCH<sub>3</sub> pour -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 5') ; de 7,25 à 7,50 (mt, 12H: -H aromatiques et -H aromatiques en méta du -OCH<sub>3</sub> pour -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 5').

L'acétoxy-4 $\alpha$  hydroxy-13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 31 mg de d'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11, on obtient 20 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  hydroxy-13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une pâte grise ainsi que 9 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 n'ayant pas réagi.

L'acétoxy-4 $\alpha$  hydroxy-13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  taxène-11 présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,45 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,50 et 1,64 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,55 à 1,75 - de 1,90 à 2,05, 2,15 et 2,32 (4mt, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,68 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,78 et 2,20 (2dd, respectivement J = 15 et 6 puis J = 15 et 8, 1H chacun, -CH<sub>2</sub>- 14) ; 1,88 (d, J = 8, 1H: -OH 13) ; 1,95 (s large, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,15 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,64 (d, J = 5, 1H: -H 3) ; 4,18 (d, J = 5, 1H: -H 2) ; 4,25 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,58 (s large, 2H, -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,67 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,73 (mt, 1H: -H 13) ; 5,00 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,83 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,35 à 7,55 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 0,292 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11, on obtient 0,255 g d'acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,34 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,48 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; de 1,50 à 1,70, de 1,85 à 2,20 et 2,30 (3mt, respectivement 1H - 2H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,55 et 1,67 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,68 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,94 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,03 (s, 3H: -CO-CH<sub>3</sub>) ; 2,52 et 2,61 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,63 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 4,36 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,37 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,62 (s large, 2H, -CH<sub>2</sub>-O- 20) ; 4,76 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,97 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,90 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,35 à 7,50 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 0,80 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, on obtient 0,404 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : de 1,15 à 1,30 et de 1,90 à 2,20 (2mt, respectivement 1H et 3H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,35 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,45 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,52 et 1,65 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,68 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,92 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 1,96 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,66 et 3,12 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,70 (s, 1H: -OH 4) ; de 4,20 à 4,35 [mt, 3H: -(CH)H-O- 20 -H 9 et -H 2] ; de 4,60 à 4,70 (mt, 2H: -H 10 et -(CH)H-O- 20) ; 4,79 (d large, J = 9, 1H: -H 5) ; 5,84 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 1,51 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, on obtient 0,875 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,19 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,42 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,47 et 1,52 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,55 à 1,80 - 1,91 et 2,05 (3mt, respectivement 2H - 1H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,69 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,12 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,32 (dd, J = 10,5 et 3,5, 1H: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 2,68 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 2,84 et 3,32 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,98 (s, 3H: -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,57 (s, 1H: -OH 4) ; 3,67 et 4,07 (2dd, respectivement J = 11 et 10,5 puis J = 11 et 3,5, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-OH) ; 4,24 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,36 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,86 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 4,95 (s large, 1H: -H 5) ; 5,88 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 1,58 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, on obtient 1,51 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthylsulfonyloxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une meringue jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : -0,18 et -0,05 [2s, 3H chacun: -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 0,78 (s, 9H: -Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,14 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,39 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,46 et 1,51 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,60 à 1,75 - 1,88 et 2,04 (3mt, respectivement 2H - 1H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,67 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,11 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,63 (d, J = 4,5, 1H: -H 3) ; 2,71 et 3,75 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,98 (s, 3H: -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,53 (s, 1H: -OH 4) ; 3,58 et 4,18 (2d, J = 11, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O-Si-) ; 4,27 (d, J = 4,5, 1H: -H 2) ;

4,27 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,81 (s large, 1H: -H 5) ; 4,85 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,79 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 1,5 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, on obtient 1,80 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : -0,22 et -0,08 [2s, 3H chacun: -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 0,76 [s, 9H : -Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 1,09 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,38 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,46 et 1,51 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,50 à 1,75 et 1,89 (2mt, respectivement 3H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,66 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,05 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,65 et 3,84 (2d, J = 20, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,67 (d, J = 5, 1H: -H 3) ; 2,76 (s large, 1H: -OH 5) ; 3,47 et 4,19 (2d, J = 10, 1H chacun: -CH<sub>2</sub>-O-Si-) ; 3,59 (s large, 1H: -H 5) ; 3,73 (s, 1H: -OH 4) ; 4,26 (d, J = 5, 1H: -H 2) ; 4,28 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,85 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,78 (s, 1H: -O-CH-O-) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H: -H aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 3,44 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11, on obtient 1,954 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche ainsi que 0,993 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 qui n'a pas réagi.

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,41 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,47 et 1,52 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; de 1,50 à 1,80 et 1,88 (2mt, respectivement 3H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>-

- 6) ; 1,69 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  19) ; 2,07 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,40 (mf, 2H:  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  et  $-\text{OH}$  5) ; 2,77 (d,  $J = 5,5$ , 1H:  $-\text{H}$  3) ; 2,80 et 3,38 (2d,  $J = 20$ , 1H chacun:  $-\text{CH}_2-$  14) ; 3,58 et 4,10 (2d,  $J = 11$ , 1H chacun:  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) ; 3,65 (s, 1H:  $-\text{OH}$  4) ; 3,79 (s large, 1H:  $-\text{H}$  5) ; 4,23 (d,  $J = 10$ , 1H:  $-\text{H}$  9) ; 4,36 (d,  $J = 5,5$ , 1H:  $-\text{H}$  2) ; 4,87 (d,  $J = 10$ , 1H:  $-\text{H}$  10) ; 5,88 (s, 1H:  $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$ ) ; de 7,35 à 7,50 (mt, 5H:  $-\text{H}$  aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

- En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 0,71 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11, on obtient 0,454 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche qui présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage  $J$  en Hz) : 1,15 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,40 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,51 et 1,58 [2s, 3H chacun:  $(-\text{CH}_3)_2$ ] ; de 1,60 à 1,85 (mt, 4H:  $-\text{CH}_2-$  7 et  $-\text{CH}_2-$  6) ; 1,72 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  19) ; 2,13 (s, 3H:  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,73 (s, 2H:  $-\text{CH}_2-$  14) ; 3,38 (d,  $J = 5$ , 1H:  $-\text{H}$  3) ; 4,22 (s large, 1H:  $-\text{H}$  5) ; 4,33 (d,  $J = 10$ , 1H:  $-\text{H}$  9) ; 4,39 (d,  $J = 5$ , 1H:  $-\text{H}$  2) ; 4,98 (d,  $J = 10$ , 1H:  $-\text{H}$  10) ; 5,13 et 5,58 (2s larges, 1H chacun:  $=\text{CH}_2$ ) ; 5,83 (s, 1H:  $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$ ) ; de 7,35 à 7,50 (mt, 5H:  $-\text{H}$  aromatiques).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 7,60 g de cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 500 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre en présence de tamis moléculaire 4Å maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 4,30 cm<sup>3</sup> de benzaldéhyde puis 0,539 g d'acide para-toluènesulphonique monohydraté.

- Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le produit brut obtenu est repris avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée une fois avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium puis une fois avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 8,80 g d'une huile jaune (qui cristallise avec le temps) que l'on purifie par flash chromatographie sur 700 g de

silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 7 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

- 5 On obtient ainsi 6,21 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

- 10 1,18 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,40 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,49 et 1,56 [2s, 3H chacun: (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,58 - de 1,75 à 1,90 et 2,02 (3mt, respectivement 1H -2H et 1H: -CH<sub>2</sub>- 7 et -CH<sub>2</sub>- 6) ; 1,71 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 19) ; 2,17 (s, 3H: -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,80 (ab limite, J = 20, 2H: -CH<sub>2</sub>- 14) ; 3,22 (d, J = 5,5, 1H: -H 3) ; 4,34 (d, J = 10, 1H: -H 9) ; 4,42 (d, J = 5,5, 1H: -H 2) ; 4,94 (d, J = 10, 1H: -H 10) ; 5,29 et 5,65 (2s larges, 15 1H chacun: =CH<sub>2</sub>) ; 5,37 (s large, 1H: -H 5) ; 5,81 (s, 1H: -O-CH-O-) ; 6,36 et 7,64 (2d, J = 16, 1H chacun: -CH=CH-) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 8H: -H aromatiques en méta et en para de la double liaison et aromatiques) ; 7,74 (d, J = 7,5, 2H: -H aromatiques en ortho de la double liaison).

### EXEMPLE 3

- 20 A une solution de 25 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 0°C, 44  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium.

- Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures 30 minutes à une 25 température voisine de 0°C puis on ajoute 44  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium.

Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 88  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium à une température voisine de 0°C.

- Après 6 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 88  $\mu$ l 30 d'hydruure de diisobutylaluminium, puis une seconde fois 88  $\mu$ l d'hydruure après 20 heures d'agitation.

Le mélange est ensuite agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 4 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après 15 minutes d'agitation, on filtre l'insoluble et on évapore les solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On



obtient ainsi 26 mg d'un produit brut que l'on purifie sur plaque préparative en éluant 2 fois avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché ainsi que le produit de départ n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 14 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 (produit de départ n'ayant pas réagi) et 4 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-13 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  éthyle) ; 1,23 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 1,40 à 1,80 - 1,95 - 2,11 et 2,33 (mts, 4H :  $\text{CH}_2$  7 et  $\text{CH}_2$  6) ; 1,45 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,48 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,63 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,68 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,78 et 2,20 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  14) ; 1,95 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,47 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  éthyle) ; 2,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 3) ; 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 2) ; 4,26 (d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 4,61 (AB limite, 2H :  $\text{CH}_2$  20) ; 4,68 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 4,70 (mt, 1H : H 13) ; 4,95 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,82 (s, 1H :  $\text{CHAr}$ ) ; de 7,30 à 7,55 (mt, 5H : aromatiques).

En opérant comme dans l'exemple 1, le produit obtenu est estérifié au moyen d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4R,4S,5R) pour obtenir le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,4S,5R) d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour fournir le tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) de propanoyloxy-4 $\alpha$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 50 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, préparé dans les conditions décrites dans l'exemple 2, dans 7 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation pendant 10 minutes, on ajoute à une température voisine de 20°C, 130  $\mu\text{l}$  d'anhydride propionique et 120 mg de 4-diméthylaminopyridine.

Le mélange réactionnel est agité pendant 5 jours à une température voisine de 45°C puis refroidi à une température voisine de 20°C. On dilue avec 20 cm<sup>3</sup> d'un

mélange éther éthylique-dichlorométhane (80-20 en volumes), lave la phase organique 2 fois avec 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient ainsi 97 mg d'un produit brut que l'on purifie sur plaque préparative en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 55 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,33 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 1,80 - 1,95 et 2,12 (mts, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,49 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,55 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,93 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 2,20 à 2,45 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 2,50 et 2,60 (2 d, J = 20 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 14) ; 2,64 (d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,33 (d, J = 6 Hz, 1H : H 2) ; 4,35 (d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 4,62 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,65 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 4,93 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,90 (s, 1H : CHAr) ; de 7,30 à 7,55 (mt, 5H : aromatiques).

#### 20 EXEMPLE 4

A une solution de 250 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 dans 40 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation pendant 10 minutes, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,16 cm<sup>3</sup> d'anhydride isobutyrique et 600 mg de diméthylamino-4 pyridine.

Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 115°C puis on ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride isobutyrique et 300 mg de diméthylamino-4 pyridine.

Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température voisine de 115°C puis est refroidi à une température voisine de 20°C. On dilue avec 50 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther éthylique-dichlorométhane (80-20 en volumes). La phase organique est lavée 2 fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 1,34 g d'un produit brut que l'on purifie une première fois par flash chromatographie sur 150 g de silice (0,040-0,063 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que les produits recherchés (produit de départ n'ayant pas réagi en mélange avec le produit souhaité) sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 554 mg d'un mélange de deux produits que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché et le produit de départ n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 91 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 n'ayant pas réagi et 110 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 isobutanoyloxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  isopropyle) ; 1,24 (s, 3H :  $\text{CH}_3$  isopropyle) ; 1,34 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 1,40 à 1,80 - 1,95 - 2,11 et 2,31 (mts, 4H :  $\text{CH}_2$  7 et  $\text{CH}_2$  6) ; 1,49 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,54 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,68 (s, 6H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,94 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,43 (mt, 1H : CH isopropyle) ; 2,47 et 2,58 (2 d, J = 20 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  14) ; 2,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 3) ; 4,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 2) ; 4,36 (d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 4,63 (AB limite, 2H :  $\text{CH}_2$  20) ; 4,76 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 4,84 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,90 (s, 1H : CHAr) ; de 7,30 à 7,55 (mt, 5H : aromatiques).

On réduit l'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 isobutanoyloxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, dans les conditions décrites dans l'exemple 3 pour la réduction de l'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11, pour obtenir l'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 isobutanoyloxy-4 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  hydroxy-13 $\alpha$  taxène-11 qui est estérifié au moyen de l'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4R,4S,5R) pour obtenir le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,4S,5R) d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  isobutanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour

fournir le tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'isobutanoyloxy-4 $\alpha$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

#### EXEMPLE 5

5 A une solution de 54 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11, préparé dans les conditions décrites dans l'exemple 2, dans 3,4 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane maintenue sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 67 mg de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 et 75  $\mu$ l d'eau distillée.

10 Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 34 mg de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4.

Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures à une température voisine de 20°C puis dilué avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

15 On obtient 153 mg d'une pâte orange que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). La fraction ne contenant que le produit cherché est extraite par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

20 On obtient ainsi 11 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,31 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,00 - 2,13 et 2,27 (mts, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,50 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,60 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,76 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,00 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,18 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,66 et 2,92 (2 d, J = 19 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 14) ; 3,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 3) ; 4,14 et 4,36 (2 d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,47 (d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 4,81 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 4,95 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H 2) ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 11 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 dans 3 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation pendant 10 minutes, on ajoute à une température voisine de 0°C, 19  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium.

- 5 Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une température voisine de 0°C puis on ajoute 38  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium.

Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 38  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium, puis une seconde fois 38  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium après 24 heures d'agitation.

- 10 Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours supplémentaires à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 19  $\mu$ l d'hydruure de diisobutylaluminium, puis 40  $\mu$ l après 4 heures 30 minutes d'agitation.

- 15 Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à une température voisine de 20°C puis on ajoute 2 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après 10 minutes d'agitation, on filtre l'insoluble et on évapore les solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

- 20 On obtient 21 mg d'une huile jaune que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché ainsi que le produit de départ n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 3 mg de produit de départ n'ayant pas réagi et 4 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une huile orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 25 - spectre de masse effectué par la technique de désorption/ionisation chimique utilisant l'ammoniac comme gaz réactant (TSQ 46 FINNIGAN, fragments en m/z) : 571 (MH<sup>+</sup>) ; 513 [M - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO + H]<sup>+</sup> ; 449 [M - PhCOOH + H]<sup>+</sup> ; 431 [M - PhCOOH - H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>.

- 30 Par estérification du produit obtenu au moyen de l'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4R,4S,5R) on obtient le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour fournir le tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2

propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  trihydroxy-1 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

#### EXEMPLE 6

5 A une solution de 1,11 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 46 mg de palladium dichlorure bisacétonitrile.

Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 46 mg de palladium dichlorure bisacétonitrile.

10 Après 24 heures d'agitation, on ajoute de nouveau 46 mg de palladium dichlorure bisacétonitrile.

Le mélange réactionnel est agité pendant 7 heures avant d'ajouter 46 mg de palladium dichlorure bisacétonitrile, puis 23 mg après 24 heures d'agitation supplémentaires.

15 Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures et le solvant est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient 1,30 g d'un produit brut que l'on purifie par flash chromatographie sur 200 g de silice (0,040-0,063) contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions  
20 ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 0,73 g d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,23 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 1,60 - de 1,70 à 1,90 et 2,02 (mts, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,69 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,15 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,63 (d, J = 2 Hz, 1H : OH en 10) ; 2,70 (d, J = 4 Hz, 1H : OH en 9) ; 2,82 (AB limite, J = 19 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> 14) ; 3,37 (d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,20 (dd, J = 10 et 4 Hz, 1H : H 9) ; 4,34 (d, J = 6 Hz, 1H : H 2) ; 4,97 (dd, J =  
30 10 et 2 Hz, 1H : H 10) ; 5,28 et 5,64 (2 s larges, 1H chacun : =CH<sub>2</sub>) ; 5,34 (s large, 1H : H 5) ; 5,78 (s, 1H : CHAr) ; 6,41 et 7,64 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : CH=CH) ; de 7,35 à 7,50 (mr, 8H : H aromatiques) ; 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho de la double liaison).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$   
35 oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

5 A une solution de 437 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 40 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 235  $\mu$ l de méthoxy-4 benzaldéhyde diméthylacétal puis 27 mg d'acide para-toluènesulphonique monohydraté.

10 Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le brut réactionnel est repris avec 150 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther éthylique-dichlorométhane (80-20 en volumes). La phase organique est lavée avec 60 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis avec 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

15 On obtient 520 mg d'un produit brut que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché et le produit de départ n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

20 On obtient ainsi 20 mg de produit de départ n'ayant pas réagi et 410 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) (on observe le mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 1/3 et 2/3) : 1,20 et 1,23 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,37 et 1,41 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,10 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,73 et 2,03 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 et 2,18 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,78 (AB limite, J = 19 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> 14) ; 3,22 et 3,26 (d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 3,80 et 3,82 (2 s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,36 et 4,40 (2 d, J = 6 Hz, 1H : H 2) ; 4,43 et 4,50 (2 d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 5,08 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 5,28 - 5,62 et 5,65 (respectivement mt et 2 s larges, 1H chacun : =CH<sub>2</sub>) ; 5,35 (s large, 1H : H 5) ; 5,75 et 5,82 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,04 et 6,11 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,32 et 7,62 (2 séries de 2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : CH=CH) ; 6,92 (mt, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 10H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,70 (mt, 2H : H aromatiques en ortho de la double liaison).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 100 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cinnamoyl-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans 13 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 2,3 cm<sup>3</sup> d'une solution à 30 % d'hydroxyde de soude.

- 5 Le mélange réactionnel est agité pendant 90 heures au reflux du solvant. On laisse refroidir à une température voisine de 20°C. On ajoute alors de l'eau distillée jusqu'à solubilisation de l'insoluble formé et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 4 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis
- 10 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

- On obtient 100 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie sur plaque préparative en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis
- 15 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 74 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : (on observe le mélange de
- 20 deux diastéréoisomères dans les proportions 1/3 et 2/3) : 1,14 et 1,17 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,32 et 1,36 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,00 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,05 et 2,11 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,68 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> 14) ; 3,38 et 3,35 (2 d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 3,79 et 3,81 (2 s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,18 (s large, 1H : H 5) ; 4,32 et 4,35 (2 d, J = 6 Hz, 1H : H 2) ; 4,40 et 4,46 (2 d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 5,10 (d, J =
- 25 10 Hz, 1H : H 10) ; 5,10 - 5,52 et 5,55 (respectivement mt et 2 s larges, 1H chacun : =CH<sub>2</sub>) ; 5,75 et 5,80 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,04 et 6,08 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>).

- L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :
- 30

A une solution de 74 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxadiène-4(20),11 dans un mélange de 12 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 230 mg de méthyl-4



oxyde-4 morpholine monohydratée puis 100 µl de tétr oxyde d'osmium à 2,5 % poids à poids dans le tert-butanol.

Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 500 mg de Florisil, 7 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 µl d'une solution aqueuse à 50 % de bisulfite de sodium. Le mélange est agité pendant 10 minutes à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est neutralisé avec une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide puis une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient 76 mg de brut réactionnel que l'on purifie sur plaque préparative en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 44 mg d'O-benzylidène-1β,2α O-méthoxy-4 benzylidène-9α,10β trihydroxy-4α,5α,20 oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : (on observe le mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 1/3 et 2/3) : 1,22 et 1,27 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40 et 1,43 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,00 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,58 et 1,73 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,05 et 2,12 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,37 (mf, 1H : OH) ; 2,47 (s, 1H : OH) ; de 2,75 à 2,85 (mt, 1H : H 3) ; de 2,75 à 2,85 et 3,40 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 14) ; 3,58 et 4,11 (respectivement d large (J = 9 Hz) et mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 3,67 (s, 1H : OH) ; 3,80 (s large, 1H : H 5) ; 3,84 et 3,85 (2 s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 4,30 à 4,45 (mt, 2H : H 2 et H 9) ; 5,03 (mt, 1H : H 10) ; 5,85 et 5,90 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,05 et 6,09 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>).

L'O-benzylidène-1β,2α tert-butyldiméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4α,5α O-méthoxy-4 benzylidène-9α,10β oxo-13 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

5 A une solution de 30 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  trihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,20 oxo-13 taxène-11 dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 17 mg d'imidazole puis 39 mg de chlorure de tert-butyl-  
5 diméthylsilane.

Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis dilué avec 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange eau distillée-solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50-50 en volumes). La phase aqueuse est extraite avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et la phase organique lavée 3 fois avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée  
10 sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient 34 mg d'une laque transparente que l'on purifie sur plaque préparative en éluant dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché et le produit de départ  
15 n'ayant pas réagi sont extraites par un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes), filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

On obtient ainsi 5 mg de produit de départ n'ayant pas réagi et 20 mg d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyl-  
20 diméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : (on observe le mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 1/3 et 2/3 : - 0,25 , - 0,22 et - 0,10 , - 0,09 (2 fois 2s, 6H : SiCH<sub>3</sub>) ; 0,72 et 0,74 (2s, 9H : SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,12 et 1,15 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,33 et 1,37 (2 s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,00 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 6) ; 1,55 et 1,68 (2s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,03 et 2,09 (2s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,63 et 3,80 (respectivement d (J = 20 Hz) et mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,65 à 2,75 (mt, 2H : H 3 et OH) ; 3,46 et 4,19 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 3,58 (s large, 1H : H 5) ; 3,72 (s, 1H : OH) ; 3,79 et 3,81 (2 s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,22 et 4,26 (2 d, J = 5 Hz, 1H : H 2) ; 4,37 et 4,42 (2 d, J = 10 Hz, 1H : H 9) ; 5,00 (d, J = 10 Hz, 1H : H 10) ; 5,73 et 5,78 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,01 et 6,04 (2 s, 1H : CHAr) ; 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>).

L'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyl-  
35 diméthylsilyloxy-20 dihydroxy-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11 est transformé en

tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihydroxy-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 taxène-11 yle-13 $\alpha$  en passant par les intermédiaires suivants :

- 5 - O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  tert-butyldiméthylsilyloxy-20 hydroxy-4 $\alpha$  méthanesulfonyloxy-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11,  
- O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,20 méthanesulfonyloxy-5 $\alpha$  O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11,  
- O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  hydroxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11,
- 10 - O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-13 taxène-11,  
- O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  hydroxy-13 $\alpha$  taxène-11, et
- 15 - tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,4S,5R) d'O-benzylidène-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  acétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 O-méthoxy-4 benzylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ ,

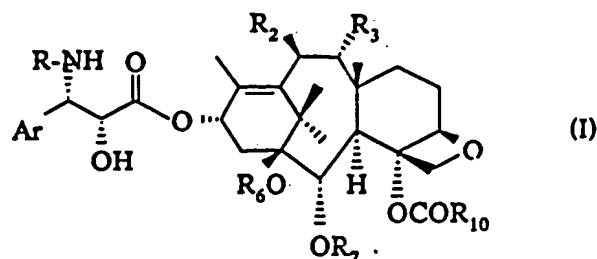
#### EXEMPLE 7

On dissout 40 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 (méthoxy-4 benzoyl)oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  O-isopropylidène-9 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

## REVENDICATIONS

1 - Nouveau dérivé de la taxicine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :

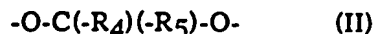


5 dans laquelle :

Ar représente un radical aryle, alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone,

10 R représente un radical benzoyle, thénoyle ou furoyle ou un radical de formule générale  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle,

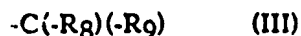
$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule



15 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou un radical phényle éventuellement substitué,

$R_6$  et  $R_7$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un radical  $R'_7-CO-$  dans lequel  $R'_7$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle ou bien  $R_6$  et  $R_7$

20 forment ensemble un radical de formule



dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical phényle éventuellement substitué,

25 et  $R_{10}$  représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle.

2 - Nouveau dérivé de la taxicine selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

Ar représente un radical aryle,

R représente un radical benzoyle ou un radical  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.
  - un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone et alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé contenant 5 à 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule (II) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone, et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical aryle éventuellement substitué,
  - ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé ayant de 4 à 6 chaînons, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et étant éventuellement substitué,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un radical de formule (III) dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhoxy et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone, et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, et

R<sub>10</sub> représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 8 atomes de carbone,

- cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 - ou un radical aryle éventuellement substitué,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé ayant 4 à 6 chaînons, contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et étant éventuellement substitué,
- 10 étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

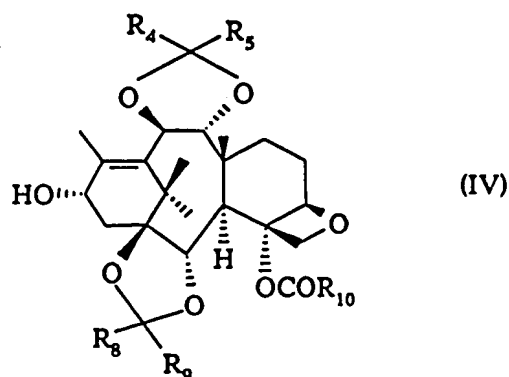
3 - Nouveau dérivé de la taxicine selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- 20 Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3,
- R représente un radical benzoyle ou un radical  $R_1-O-CO-$  dans lequel  $R_1$  représente
- 25 un radical t.butyle,
- $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy ou un groupe oxo ou forment ensemble un radical de formule (II) dans lequel  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle,
- $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un radical  $R'_7-CO-$  dans lequel
- 30  $R'_7$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3, ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un radical de formule (III) dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène et  $R_9$  représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

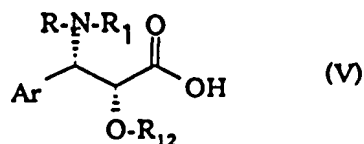
- $R_{10}$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3.

4 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de la taxicine selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent un radical hydroxy ou un groupe oxo, caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



10

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :

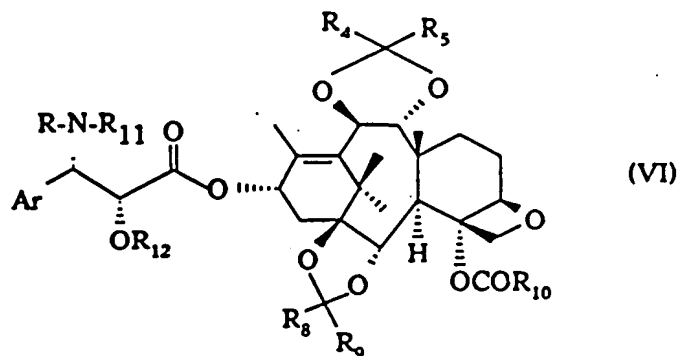


15

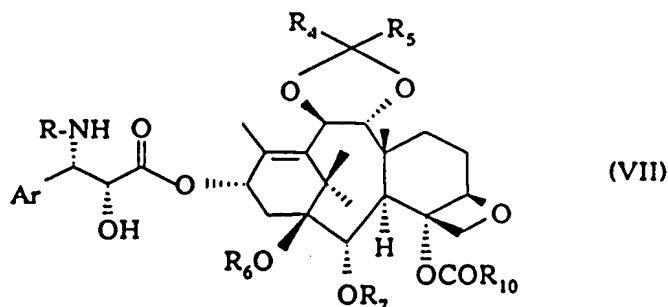
dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, et ou bien  $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{12}$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un produit de formule générale :



62



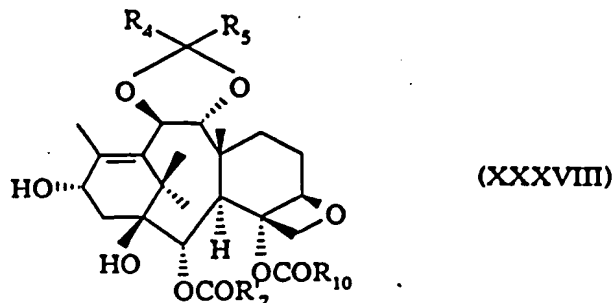
- 5 dans laquelle Ar, R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements protecteurs représentés par R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> par des atomes d'hydrogène, et éventuellement de l'hydrolyse des fonctions acétals -O-C(-R<sub>4</sub>)(-R<sub>5</sub>)-O- pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy, ou éventuellement de l'oxydation, lorsque R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, en un produit de formule générale :



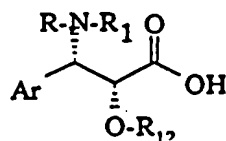
- 10 dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>10</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> est identique à R<sub>9</sub>, puis éventuellement de l'hydrolyse du produit de formule générale (VII) pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un radical R'<sub>7</sub>-CO- dans lequel R'<sub>7</sub> est identique à R<sub>9</sub>.
- 15

5 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de la taxicine selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 dans laquelle Ar, R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>10</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub>

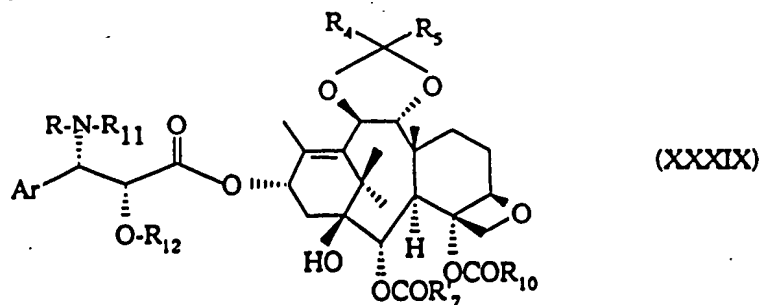
représente un radical R'<sup>7</sup>-CO- dans lequel R'<sup>7</sup> représente un radical alcoyle ou un radical aryle caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sup>7</sup> et R<sub>10</sub> sont définis comme ci-dessus, au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar, R, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont définis comme dans la revendication 4, pour obtenir un produit de formule générale :

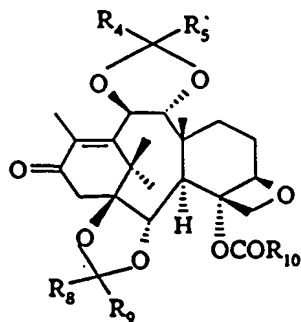


- 10 dans laquelle Ar, R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sup>7</sup>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont définis comme ci-dessus dont on remplace les groupements protecteurs R<sub>12</sub> et/ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> par des atomes d'hydrogène et hydrolyse éventuellement la fonction acétal -O-C(-R<sub>4</sub>)(-R<sub>5</sub>)-O- pour obtenir un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un radical hydroxy
- 15 6 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de la taxicine selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, pour lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un radical hydroxy ou un groupe oxo, caractérisé en ce que l'on oxyde un produit selon l'une des

revendications 1, 2 ou 3 pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un radical hydroxy.

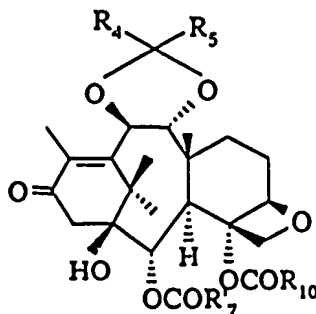
- 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée au moyen de chlorochromate de pyridinium, de dichromate de pyridinium, de bichromate de potassium, de bichromate d'ammonium ou d'oxyde de manganèse à une température comprise entre 0 et 50°C.

8 - Un nouveau dérivé de la taxicine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



- 10 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_{10}$  sont définis selon l'une des revendications 1, 2 ou 3.

9 - Un nouveau dérivé de la taxicine de formule générale :



- 15 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_{10}$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $R_7$  représente un radical alcoyle ou un radical phényle éventuellement substitué.

10 - Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables inertes ou physiologiquement actifs.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 94/01282

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D305/14 A61K31/335 C07D493/08 C07D493/18  
/(C07D493/08,317:00,305:00),(C07D493/18,317:00,317:00,305:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO,A,94 21250 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 29 September 1994 * ex. 2-41,46,47,48, pages 41-42 *	1
X,P	EP,A,0 604 910 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 July 1994 * table page 35 + line 58, page 31 *	1
A	EP,A,0 558 959 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 8 September 1993 * ex. 109, page 109; ex. 111, page 110 *	1
A,P	WO,A,94 17050 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 4 August 1994 * ex. 4-11, pages 39-55 *	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "B" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 1995

Date of mailing of the international search report

- 1. 03. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 631 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 94/01282

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO,A,94 15929 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 21 July 1994 * ex. 8-11, pages 31-38 * ----	1
A,P	WO,A,94 10996 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 26 May 1994 * ex. 15-16, pages 63-65 * ----	1
X	WO,A,93 02064 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 4 February 1993 see claim 8 ----	8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 13, 27 September 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 139566h, see abstract & J. ORG. CHEM., vol.58, no.15, 1993 pages 3798 - 3799 ASHOK G. CHAUDHARY ET AL. ----	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 23, 6 December 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 250198d, see abstract & J. ORG. CHEM., vol.58, no.19, 1993 pages 5028 - 5029 SHU HUI CHEN ET AL. -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 94/01282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9421250	29-09-94	AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6367994	11-10-94
		AU-B- 6413894	11-10-94
		AU-B- 6490594	11-10-94
		AU-B- 6522994	11-10-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9417050	04-08-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9421251	29-09-94
		WO-A- 9421252	29-09-94
		WO-A- 9421651	29-09-94
EP-A-0604910	06-07-94	AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		PL-A- 301610	27-06-94
		AU-B- 4155693	06-01-94
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		EP-A- 0590267	06-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NO-A- 932695	05-04-94

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/01282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0604910		NZ-A- 248017	22-12-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		US-A- 5294637	15-03-94
-----			
EP-A-0558959	08-09-93	US-A- 5272171	21-12-93
		AU-B- 651027	07-07-94
		AU-A- 3215693	19-08-93
		CA-A- 2088931	14-08-93
		JP-A- 6001782	11-01-94
		NZ-A- 245819	25-11-94
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		EP-A- 0590267	06-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932695	05-04-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
-----			
WO-A-9417050	04-08-94	AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		WO-A- 9410996	26-05-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6367994	11-10-94
		AU-B- 6413894	11-10-94
		AU-B- 6490594	11-10-94
		AU-B- 6522994	11-10-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9421250	29-09-94

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/01282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9417050		WO-A- 9421251	29-09-94
		WO-A- 9421252	29-09-94
		WO-A- 9421651	29-09-94
WO-A-9415929	21-07-94	US-A- 5338872	16-08-94
		AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6123594	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		WO-A- 9410996	26-05-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
WO-A-9410996	26-05-94	US-A- 5338872	16-08-94
		US-A- 5284864	08-02-94
		AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6123594	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9415929	21-07-94
		AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		WO-A- 9417050	04-08-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6397194	26-09-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9420485	15-09-94
		AU-B- 6522094	11-10-94
		WO-A- 9421623	29-09-94
		CN-A- 1092416	21-09-94
WO-A-9302064	04-02-93	NONE	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 94/01282

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335 C07D493/08 C07D493/18  
//(C07D493/08,317:00,305:00),(C07D493/18,317:00,317:00,305:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO,A,94 21250 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 29 Septembre 1994 * ex. 2-41,46,47,48, pages 41-42 *	1
X,P	EP,A,0 604 910 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 Juillet 1994 * table page 35 + line 58, page 31 *	1
A	EP,A,0 558 959 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 8 Septembre 1993 * ex. 109, page 109; ex. 111, page 110 *	1
A,P	WO,A,94 17050 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 4 Août 1994 * ex. 4-11, pages 39-55 *	1

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*B\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*A\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Février 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 1. 03. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 3818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No

PCT/FR 94/01282

## C.(sum) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	WO,A,94 15929 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 21 Juillet 1994 * ex. 8-11, pages 31-38 * ----	1
A,P	WO,A,94 10996 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 26 Mai 1994 * ex. 15-16, pages 63-65 * ----	1
X	WO,A,93 02064 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 4 Février 1993 voir revendication 8 ----	8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 13, 27 Septembre 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 139566h, voir abrégé & J. ORG. CHEM., vol.58, no.15, 1993 pages 3798 - 3799 ASHOK G. CHAUDHARY ET AL. ----	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 23, 6 Décembre 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 250198d, voir abrégé & J. ORG. CHEM., vol.58, no.19, 1993 pages 5028 - 5029 SHU HUI CHEN ET AL. -----	1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 94/01282

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9421250	29-09-94	AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6367994	11-10-94
		AU-B- 6413894	11-10-94
		AU-B- 6490594	11-10-94
		AU-B- 6522994	11-10-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9417050	04-08-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9421251	29-09-94
		WO-A- 9421252	29-09-94
		WO-A- 9421651	29-09-94
EP-A-0604910	06-07-94	AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		PL-A- 301610	27-06-94
		AU-B- 4155693	06-01-94
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		EP-A- 0590267	06-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NO-A- 932695	05-04-94

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den . Internationale No  
PCT/FR 94/01282

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0604910		NZ-A- 248017	22-12-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		US-A- 5294637	15-03-94
-----			
EP-A-0558959	08-09-93	US-A- 5272171	21-12-93
		AU-B- 651027	07-07-94
		AU-A- 3215693	19-08-93
		CA-A- 2088931	14-08-93
		JP-A- 6001782	11-01-94
		NZ-A- 245819	25-11-94
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		EP-A- 0590267	06-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932695	05-04-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
-----			
WO-A-9417050	04-08-94	AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		WO-A- 9410996	26-05-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6367994	11-10-94
		AU-B- 6413894	11-10-94
		AU-B- 6490594	11-10-94
		AU-B- 6522994	11-10-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9421250	29-09-94

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des , Internationale No

PCT/FR 94/01282

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9417050		WO-A- 9421251	29-09-94
		WO-A- 9421252	29-09-94
		WO-A- 9421651	29-09-94
-----			
WO-A-9415929	21-07-94	US-A- 5338872	16-08-94
		AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6123594	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		WO-A- 9410996	26-05-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
-----			
WO-A-9410996	26-05-94	US-A- 5338872	16-08-94
		US-A- 5284864	08-02-94
		AU-B- 5597694	08-06-94
		AU-B- 5667094	08-06-94
		AU-B- 6123594	15-08-94
		AU-B- 6229594	15-08-94
		WO-A- 9410997	26-05-94
		WO-A- 9415599	21-07-94
		WO-A- 9415929	21-07-94
		AU-B- 6132794	15-08-94
		AU-B- 6233794	15-08-94
		AU-B- 6234094	15-08-94
		WO-A- 9417050	04-08-94
		WO-A- 9417051	04-08-94
		WO-A- 9417052	04-08-94
		AU-B- 6252594	26-09-94
		AU-B- 6397194	26-09-94
		WO-A- 9420088	15-09-94
		WO-A- 9420485	15-09-94
		AU-B- 6522094	11-10-94
		WO-A- 9421623	29-09-94
		CN-A- 1092416	21-09-94
-----			
WO-A-9302064	04-02-93	AUCUN	
-----			